

Alimentos funcionales: Efectos de la semilla de chía en enfermedades no transmisibles relacionadas con la nutrición. Estudios a nivel experimental y clínicos.

Académicos: Yolanda Bolzón de Lombardo.

Comisión: Ambiente y Salud (Coordinador: Académico Rubén D Piacentini)

Academia de Ciencias Médicas de la Provincia de Santa Fe.

El crecimiento epidémico de las denominadas enfermedades no transmisibles como la diabetes y obesidad, conducen a desarrollar nuevas estrategias con el fin de investigar su prevención y tratamiento a través de cambios del estilo de vida, incluyendo el consumo de alimentos ricos en compuestos *bioactivos**.

Los *alimentos funcionales* son alimentos que ofrecen una nutrición adicional y beneficios en la salud y pueden realizar 3 funciones. Su función primaria (principal) es el de un valor nutricional particular del alimento. Sus funciones secundarias son el atractivo sensorial de los alimentos, la satisfacción sensorial o las propiedades organolépticas. La tercera función se refiere a los aspectos fisiológicos de los alimentos como la neutralización de substratos nocivos, la regulación de las funciones corporales y condiciones físicas, la prevención de enfermedades relacionadas con la nutrición y el mejoramiento de la salud física y mental de las personas ⁽¹⁾.

El Consejo de la Academia Nacional de Ciencias de Alimentación y Nutrición de Estados Unidos define a los alimentos funcionales como cualquier alimento reconstituido o componente alimentario que puede ser beneficioso para la salud más que su valor nutritivo convencional ⁽²⁾. Los alimentos funcionales son comúnmente divididos en dos categorías mayores: 1) Convencionales y 2) Productos de alimentos genéticamente modificados ^(3,4); estos últimos son preparados con la adición de vitaminas, minerales, probióticos, microflora y fibras; los jugos fortificados son el mejor ejemplo de estos productos.

Entre los alimentos funcionales se encuentra la semilla de *Salvia hispánica* L conocida como *Chía*, nativa de América Central y del Sur ⁽⁵⁾. Esta semilla se consume desde la

época precolombina en el siglo XVI siendo un alimento esencial en las civilizaciones Azteca, Maya e Inca ⁽⁶⁾. La semilla de chía emerge como un importante alimento funcional y ha ganado recientemente un gran interés como alimento, ya que es rica e diferentes compuestos funcionales incluyendo: fibra dietaria insoluble, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados* w-3 y w-6 (α -linolénico y linoleico), vitaminas, ácido caféico*, minerales, péptidos bioactivos*, antioxidantes, (quercitina y mirecitina), carbohidratos y cenizas. Diferentes estudios experimentales y en humanos señalan que la semilla o el aceite de chía contiene propiedades tales como capacidad antioxidante, hipotensiva, hipoglucémica y anti-colesterolémica, anti-inflamatoria y anti-obesidad entre otras ^(7, 8, 9).

Componentes funcionales de la chia que ayudarían a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares

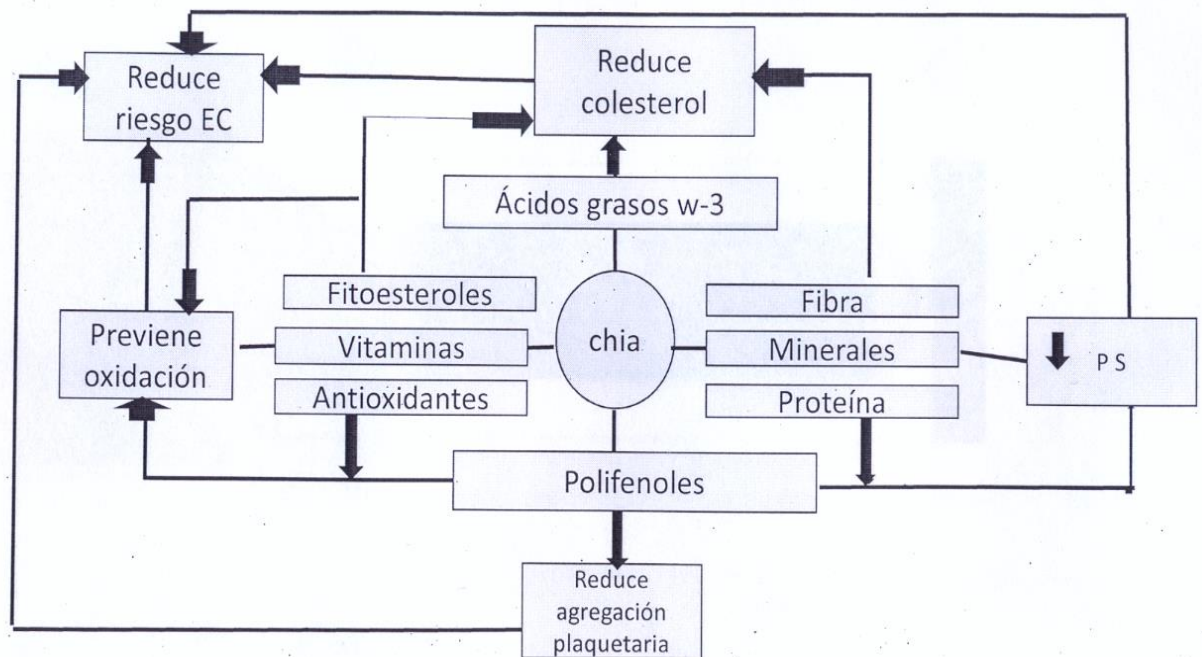


Figura 1: La semilla de chía contiene un alto porcentaje de alrededor del 55-70 % de ácidos grasos w-3 (α -linolénico) y aproximadamente 20% de ácidos grasos w-6 (linoleico), una relación alta de w-3/w-6 disminuye el riesgo de padecer enfermedades no transmisibles (diabetes, por ejemplo) y junto con los antioxidantes pueden ser usados

como un componente funcional que reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (EC). Los polifenoles decrecen la agregación plaquetaria y reducen los niveles de colesterol, las vitaminas y antioxidantes previenen la oxidación (estrés oxidativo), los minerales y la fibra que son aportados por la chía pueden también ser beneficiosos para la salud disminuyendo la presión sanguínea (PS) y la inflamación ⁽¹⁰⁾.

Los mayores productores de Chía son: Bolivia, Ecuador, Guatemala, México y Perú. En años recientes su cultivo se ha extendido a otros países como Argentina, Chile, Japón, Canadá, EUA, Europa, Australia y el este de África ⁽⁶⁾.

En Argentina, en la provincia de Salta, la composición aproximada de la semilla de chía es: 15-25 % de proteínas, 30-33 % de lípidos (con una proporción de w-3 :del 54-67 % y de w-6 del 17-20 %), 26-40 % de carbohidratos y 18-30 % de fibra dietaria⁽¹¹⁾. Los minerales y vitaminas encontrados en esta semilla son: calcio, magnesio, fósforo, potasio, hierro, zinc, tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), ácido fólico (vitamina B9), ácido ascórbico (vitamina C) y vitamina A⁽¹²⁾. La composición nutricional de la semilla de chía varía debido a su área geográfica, clima y condiciones del medio ambiente. Hoy se consume en forma natural o adicionada a otros alimentos como yogurt, pan, galletas y en bebidas ⁽¹³⁾.

En este trabajo examinaremos los hallazgos más importantes y recientes del efecto de la semilla de chía dietaria sobre la prevención y/o mejoramiento de la dislipidemia*, la resistencia insulínica, la alterada homeostasis de la glucosa y la adiposidad visceral en modelos animales experimentales con extensión al humano. Particularmente analizaremos los mecanismos metabólicos y moleculares involucrados en dichas acciones.

Efectos de la administración de semilla/aceite de chía en modelos experimentales de enfermedades no transmisibles.

Las investigaciones realizadas en modelos experimentales (ratas, ratones) sobre los efectos del consumo de chía son bastantes numerosos. Al respecto estudios experimentales demostraron que la introducción de la semilla de chía como fuente grasa dietaria en una dieta desbalanceada (rica en carbohidratos simples, sacarosa, fructosa, grasa saturada o la combinación de sacarosa o fructosa y grasa saturada) que inducen alteraciones metabólicas que mimetizan a las observadas en el Síndrome Metabólico* mejora la dislipidemia*, por mecanismos que involucran una menor secreción hepática de

las lipoproteínas de muy baja densidad –triglicéridos (VLDLtg)^{*} y una mayor remoción de triglicéridos (TG) plasmáticos. Desciende los niveles plasmáticos de triglicéridos, de las lipoproteínas de baja densidad –colesterol (LDLc)^{*} y de las lipoproteínas de muy baja densidad –colesterol (VLDLc)^{*} e incrementa los niveles de las lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDLc)^{*}. La semilla de chía reduce la esteatosis hepática^{*}, la actividad de las enzimas lipogénicas^{*} (FAS, ACC, G-6PDH) y la expresión del SREPB-1^{*} activando la expresión de PPARα^{*} e incrementando las actividades de las enzimas oxidativas FAO y CPT-1. Chía revirtió la peroxidación lipídica^{*} y el estrés oxidativo hepático^{*}, normalizando la expresión de Nrf2^{*}. Estos resultados sugieren un cambio en el destino metabólico de los lípidos (oxidación vs síntesis) ⁽¹⁴⁻²¹⁾.

En ratas alimentadas con dietas ricas en carbohidratos simples, la substitución parcial de aceite de maíz por semilla de chía como fuente grasa dietaria mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad insulínica ^(22,23). Estos efectos fueron confirmados con datos experimentales adicionales, donde la administración de la semilla de chía incrementa la expresión de proteínas de choque térmico^{*} (HSP25 y HSP70) en músculo soleos^{*} ⁽²⁴⁾. En este contexto Fonte-Farías y colaboradores ⁽²⁵⁾ y Creus y colaboradores ^(26,27) observaron que la insulina estimula la fosforilación^{*} del substrato 1 receptor de insulina (IRS-1) y la translocación del transportador de glucosa Glut4 en el músculo gastrocnemio^{*} y en el corazón. Además, se constató un incremento en la fosforilación de la proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (AMP) en el músculo gastrocnemio^{*}, cardíaco ⁽²⁵⁻²⁷⁾ y en tejido adiposo epididimal^{*} y subcutáneo ⁽²⁸⁾.

Creus y colaboradores ⁽²⁹⁾ demostraron que la chía ejerce efectos beneficiosos en marcadores de enfermedad cardiovascular mejorando la sensibilidad insulínica y la tolerancia a la glucosa, reduciendo la inflamación y fibrosis cardíaca y hepática ^(29,30). También se ha observado que la proteína hidrolizada de chía tiene actividad de bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), como la ACE sintética ⁽³¹⁾.

En ratas alimentadas con dietas similares a las mencionadas anteriormente, la semilla de chía reduce el peso del tejido adiposo, el índice de adiposidad, la hipertrofia de los adipocitos, la circunferencia de tórax y abdominal y el contenido graso de la carcasa. El contenido de lípidos disminuye, asociado a una reducción de los niveles de la masa proteica del transportador de ácidos grasos FA/CD36^{*} de la membrana plasmática y de las enzimas de la síntesis grasa, con una significativa reducción en tejido adiposo epididimal^{*} y retroperitoneal^{*} de los niveles de la masa proteica de las enzimas HSL^{*} y

ATGL*^(17,32-35). La administración de semilla de chía reduce la deposición de colágeno, modela la masa proteica del GLUT4 y normaliza los niveles de la expresión de la masa proteica de la proteína quinasa pAKt*, componente clave en la cascada de señalización de la insulina⁽³⁶⁾. Chía revierte /mejora el estrés oxidativo del tejido adiposo, normalizando las actividades de las enzimas antioxidantes* (CAT; SOD y GPx) y el estado redox del glutatión*. Estos resultados se acompañan por un decrecimiento de la actividad de la enzima xantina oxidasa (XO) y el contenido de especies reactivas del oxígeno (ROS)*, así como los niveles plasmáticos de las citoquinas IL-6 y TNF α *^(17,34). La **Tabla 1** muestra los principales efectos de la semilla de chía dietaria sobre los aspectos antes mencionados.

Tabla 1-Efectos principales de la administración de chía dietario en modelos experimentales de hiperlipemia, obesidad, RI, desbalance dietético, intolerancia a la glucosa.

Principales hallazgos	
Metabolismo lipídico	Disminuye plasma TG, T. colesterol. LDLc ,VLDLc
Referencias (13-20)	Incrementa HDLc. Perfil plasmático de ácidos grasos: Perfil lipídico de ácidos grasos: Incrementa 18:3n-3 20:5 n-3 y 22:6 n-3. Decrece n-6/n3. Reduce esteatosis hepática y actividad de enzimas FAS, ACC, G-6PDH y la expresión de SREBP-1. Incrementa la actividad de FAO, CPT-1 y la expresión PPAR α . Normaliza la expresión de NrF2.
Metabolismo de la glucosa	Mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad
Referencias (21-30)	Insulínica. Incrementa la expresión de las proteínas HSP25 y HSP70 soleos. Estimula fosforilación de IRS-1 y translocación de GLUT4 (gastrocnemio, corazón). Mayor fosforilación de AMP (gastrocnemio y corazón). Menor Inflamación y fibrosis cardíaca y hepática.
Tejido adiposo	Menor peso de TA, adiposidad e hipertrofia de
Referencias (16,33-34)	adipocitos. Menor Cir. tórax y abdominal y FA/CD36 en membrana plasmática y actividad enzimas lipogénicas. Reducción masa proteica de HSL y ATGL. Menor deposición colágeno. Normal plasma IL-6, TNF α Normaliza GLUT4 y pAkt. Mejora estrés oxidativo.

Otras investigaciones ⁽³⁰⁾ demostraron en animales alimentados con dietas ricas en carbohidratos simples que la adición de chía revierte el estado basal hipercoagulable* e

hiperfibrinolítico*. En tejido hepático, la expresión de VCAM-1 (mayor molécula de adhesión relacionada con la función endotelial*) se normaliza, así como los niveles de hidroxiprolina y la deposición de colágeno intersticial.

Estudios recientes sobre la progenie en ratas alimentadas con dieta rica en carbohidratos simples donde se reemplazó el aceite de maíz por semilla de chía, demostraron en la descendencia menor esteatosis hepática, en plasma decrecimiento de los niveles de triglicéridos, colesterol y FFA y reducción de las actividades ACC y CPT1. También se constató en la descendencia menor incidencia de hipertensión. Estos resultados fueron asociados a mayor contenido de w-3 en la chía ^(37,38).

Por otro lado, Stefanie Schreyer y colaboradores ⁽³⁹⁾ utilizando un modelo de la enfermedad de Alzheimer en ratón APP23, en los estadios inicial y avanzado, analizaron la relación entre dietas desbalanceadas (ricas en sacarosa) que inducen estrés metabólico y esta enfermedad. Los autores observaron que la semilla de chía mejora el déficit de aprendizaje espacial pero no la alterada flexibilidad cognitiva, posiblemente mediante el mejoramiento a la tolerancia a la glucosa, atenuación de los niveles de corticosterona- y la reversión del incremento de citoquinas pro-inflamatorias inducidas por dicha dieta.

Estudios clínicos: Efecto de la administración de la semilla de chía sobre la dislipidemia, insulino resistencia y alterada tolerancia a la glucosa en humanos.

A pesar del uso ancestral de la semilla de chía y los diferentes estudios analizando el efecto de su consumo en diversos modelos experimentales, son escasos los estudios científicos llevados a cabo a nivel humano. Los principales esfuerzos se focalizaron en evaluar si el consumo de chía puede reducir los factores de riesgo cardiovascular, la obesidad y la glucemia en pacientes diabéticos. Al respecto, los primeros estudios de Vuksan y colaboradores ⁽⁴⁰⁾ demostraron que el consumo de 37 gramos/día de chía durante 12 semanas, mejoraba los riesgos de enfermedad cardiovascular, reduciendo la presión sanguínea, la inflamación y los marcadores de coagulación, en sujetos diabéticos bien controlados. Estudios posteriores mostraban una reducción de la glucemia postprandial* dependiente de la dosis de chía administrada en pruebas de sobrecarga de comida en individuos sanos ⁽⁴¹⁾. Posteriormente, el mismo grupo analizó la incorporación de la semilla de chía a los alimentos y los resultados obtenidos demostraron que la semilla entera o bien molida (en los alimentos) eran igualmente efectivas ⁽⁴²⁾. Chía, al tener en su

composición una fibra viscosa, facilitaría la conversión de glucosa en un carbohidrato de liberación más lenta.

Vuksan y colaboradores ⁽⁴³⁾ analizaron el efecto del consumo de chía sobre el peso corporal, la obesidad y los factores de riesgo asociados a la obesidad en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad. Se les administro 30gramos/100Kcal, cada día de chía asociado a una dieta hipocalórica durante 24 semanas. La administración de chía indujo mayor pérdida de peso, reducción de la circunferencia de cintura, y de la proteína C reactiva con incremento en los niveles plasmáticos de adiponectina*, manteniendo un buen control glucémico.

En una revisión sistematizada sobre la prevención/control de los factores de riesgo cardiovascular, se observó en pacientes obesos o con sobrepeso, que consumieron 35 gramos de chía por día durante 12 semanas, reducción del peso corporal y de los niveles plasmáticos de VLDLtg, colesterol total e incremento de los niveles de HDLc ⁽⁴⁴⁾. Guevara –Cruz y colaboradores ⁽⁴⁵⁾ constataron menor resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa, en un estudio a doble ciego en pacientes con síndrome metabólico (SM). Un reciente Meta Análisis de 527 individuos controles, diabéticos y con SM observaron, que a dosis alta de chía (50gramos/día), un decrecimiento de la glucemia postprandial*, del área bajo la curva* en un test de tolerancia oral a la glucosa y la presión diastólica ⁽⁴⁶⁾. Tavares Toscano y colaboradores ⁽⁴⁷⁾ observó que la administración de chía (35 gramos/día) durante 12 semanas a individuos hipertensos con sobrepeso, desciende la presión diastólica y sistólica (PD y PS), reduce los niveles plasmáticos de nitritos y MDA*. Diabéticos Tipo2 consumiendo 40gramos/día de chía durante 12 semanas reducen la presión sistólica ⁽⁴⁸⁾. Otros estudios no observaron cambios en la presión arterial ⁽⁴⁹⁾. En un estudio con individuos controles jóvenes de ambos sexos a quienes se les administró 25 gramos de chía horas antes de una prueba de tolerancia a la glucosa se constató una reducción en los niveles de glucemia postprandial ⁽⁵⁰⁾, La administración de chía decreció los niveles de fibrinógeno*, TNF α y el factor nuclear K β en 30 niños obesos (5-10 años) de ambos sexos ⁽⁵¹⁾. Las **Tablas 2 y3** muestran los principales efectos de la semilla de chía dietaria en estudios clínicos. El impacto de la nutrición sobre las habilidades cognitivas es indiscutible. Onneken y colaboradores ⁽⁵²⁾ analizaron como la semilla de chía podría incrementar el desempeño cognitivo. La investigación se basó en un test de evaluación del desempeño cognitivo. Los participantes fueron divididos en 2 grupos, control e intervención (5gramos de semilla de chía /día) durante 21 días. El test

incluye: memoria, completar oraciones y test de inteligencia aplicada, los autores concluyeron que las dietas con chía tienen un impacto progresivo sobre las habilidades cognitivas.

Tabla 2-Estudios Clínicos: Efectos de la semilla de chía dietaría sobre el control glucémico

Tiempo de Estudio	Población edad	Forma de suplementación	Resultados
2 meses J.Nutr.(2012) 142:64	67 ambos sexos Doble ciego S.M (20-60)	4g/día en agua	< RI < Intolerancia glucosa
120 min. Europ.J. Cli.Nutr. (2017a)71: 234	15 controles ambos sexos (21-27)	25 g en el día prueba de tolerancia glucosa	< Glucemia postprandial
120 min. Europ.J. Clin.Nutr.(2013) 67:786	13 controles ambos sexos (23-27)	7,15,24g chía en el pan Comida testigo	Decrece glucemia postprandial <glucemia basal
Europ. J. Clin. Nutr.(2010) 64: 436	11 controles	7,15,25 g chia prueba aguda	< AUC < Glucemia basal Mayor saciedad
14 Meta Análisis Nutr.Rev. (2018) 76: 219	527 controles Diabéticos SM	4-50g/día	< Glucemia postprandial < PD, <AUC

RI: Resistencia insulínica; <: menor; >: mayor; AUC: Área bajo la curva

PD: Presión Diastólica. SM: Síndrome Metabólico

Tabla 3-Estudios Clínicos: Efectos beneficiosos de la semilla de chía en humanos

Tiempo de	Población	Forma de	Resultados
Estudio	Edad	Suplementación	
12 semanas Diabetes Care (2007) 30:2804.	ambos sexos 20 Diabetes Tipo 2 (18-75)	37 g /día en pan	Buen control glucémico >Plasma ALA y EPA Decrece PCR, < PS, PD
12 semanas Nutr. Res. (2009),29:44	76 Obesos, Sobrepeso (20-70)	25 g chía/día en agua	PD y PS no cambia >Plasma ALA
12 semanas Nutr. Health (2021),2, 181	Diabetes Tipo2 42 adultos	40g/día	Decrece PS
12 semanas Nutr.Hosp. (2015.) 31:1176	29 Obesos, Sobrepeso (35-65)	35 g chía/día	<VLDLc, TC, > HDLc < Peso corporal
12 semanas Plant Food Hu. Nutr.(2014), 69,392	29 Hipertensos, Sobrepeso (35-65)	35g chía /día	< PS; PD <Plasma MDA < Plasma Nitritos
24 semanas Nutr. Metab. Card.Dis. (2017b)27: 138	77 Obesos, Sobrepeso Diabetes Tipo2 (35-75)	30g/1000Kcal	< Peso, <% de grasa < Cir.Cintura > Adiponectina

ALA: Ácido α -linolénico; EPA:Ácido eicosapentainoico; PCR: Proteína C reactiva; VLDLc: Lipoproteína de muy baja densidad-colesterol; HDLc: Lipoproteína de alta densidad colesterol; TC: Colesterol total; PS: Presión sistólica; PD: Presión diastólica; MDA: malondialdehído; Cir: Circunferencia; CVD: Enfermedad cardiovascular, < Menor; >: Mayor.

Conclusión

Finalmente es importante señalar que es necesario ser muy cuidadoso en extrapolar los diferentes aspectos analizados en las investigaciones realizadas en modelos experimentales en animales al humano, especialmente teniendo en consideración que los estudios disponibles al presente en humanos analizados en la literatura no son todavía demasiado numerosos, sumado a diferentes cantidades de semilla y/o aceite de chía administrada a nivel experimental o humano. Teniendo en cuenta estas consideraciones es importante destacar que los hallazgos presentados sugieren que la semilla de chía, un “alimento funcional”, si es incorporada a la dieta podría tener efectos beneficiosos como terapia complementaria para el tratamiento de algunos aspectos de las enfermedades no transmisibles, como las mencionadas anteriormente.

Referencias Bibliográficas

- 1-Yao, C; Haor, R; Pan, S; Wang, Y. Functional foods based on traditional Chinese Medicine Nutr. Vell –Being and Health. P179, (2012).
- 2- Martirosyan, D Pisarski ,K. Bioactive compounds : their role in functional food and human health, classifications, and definitions .In Martirosyan D & J.R.Zhou (Eds). Bioactive compounds and cancer. Food Science Publisher: PP 238, (2017).
- 3- Rahim, M A; Imran, M; Khan ,M K ; Ahmad, M H ,Ahmad ,R S. Impact of spray drying operating conditions on encapsulation efficiency, oxidative quality, and sensorial evaluation of chia and fish oil blends. Journal Food Processing and Preservation. 46.[https:// doi.org/10.1111/jFp.p.16248](https://doi.org/10.1111/jFp.p.16248) (2022).
- 4- di Renzo,L; De Lorenzo ,A; Merra, G ; Gualtieri P. Comment on “ A systematic review of organic versus conventional food consumption : Is there a measurable benefit on human health”?. Nutrients. 12: 696 (2020).
- 5- Ixtania V Y; Nolasco ,S M; Tomas, M C. Physical properties of chia (*Salvia hispánica* L)seeds .Industrial Crops and products. 28: 286 (2008).
- 6- Katunzi-Kilewela ,A; Kaale ,L D; Kibazotti,O; Rweyemamu, L M P. Nutritional health benefits and usage of chia seeds (*Salvia hispánica* L): A review. African Journal of food Science.15: 48 (2021).

- 7- Tak, Y; Kaur,M; Kumar,R; Gautan ,Ch,; Sing, P et.al. Repurposing chia seed oil: A versatile novel functional food. *Journal of Food Science*. 87: 2798 (2022).
- 8- Graciani,M; Stampini, H; Martino, D; Gonzalez de Mejía,E. Chia seed (*Salvia hispánica L*) as a source of proteins and bioactive peptides with health benefits: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 18: 480 (2019).
- 9- Marcinek,K; Krejpcio,Z. Chia seeds (*Salvia hispánica L*): health promoting properties and therapeutic applications .A review. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 68: 123 (2017).
- 10- Khalid, W; Arshad,M S; Aziz,A; Rahm,M A; Qaisrani, T B; Afzal,F et al. Chia seed (*Salvia hispánica L*.): A therapeutic weapon in metabolic disorders. *Food Science Nutrition*.11:3 (2023).
- 11-Ayerza, R. Oil content and fatty acid composition of chia (*Salvia hispánica L*) from five locations in Northwestern Argentina. *Journal American Oil Chemistry Society*.72:1079 (1995).
- 12- Suri,S; Passi,S J; Goyat, J . Chia seed (*Salvia hispánica L*). A recent now age functional food. In 4th International Conference on Recent Innovations in Science Engineering and Management. pp286 (2016).
- 13- Coates,W; Ayerza, R. Commercial production of chia in Northwestern Argentina. *Journal American Oil Chemistry Society*. 75: 1417 (1998).
- 14-Rossi, A; Oliva, M E; Ferreira, M R; Chicco, A; Lombardo, YB. Dietary chia seed induced changes in hepatic transcription factors and their target lipogenic enzymes activities in dyslipidaemic insulin- resistant rats. *British Journal of Nutrition*.109: 1627 (2013).
- 15- Vega Joubert, M B; Degrave, V; Ingaramo, P; Oliva, M E; D'Alessandro, M E. *Salvia hispánica L* (chia) seed improves liver inflammation and endothelial dysfunction in an experimental model of metabolic syndrome. *Food & Function* 13: 11249 (2022).
- 16- Pereira da Silva, B; Morais Dias,D; de Castro Moreira ,M E; Lopes Toledo, RC;De Pinto,M; Della Lucia ,CM et.al. Chia seed shows good quality, hypoglycemic effect and improves the lipid profile and liver and intestinal morphology of Wistar rats. *Plant Food Human Nutrition*.71: 225 (2016).

17-Ferreira, M R; Alvarez, S, Ilesca, P; Gimenez,M S; Lombardo,Y B. *Salvia hispánica* L and its therapeutic role in a model of insulin resistance . In diabetes, oxidative stress and dietary antioxidants. Second Edition. Chapter 31: 315 (2020). Editor: Victor Preedy. Elsevier, Academic Press. ISBN 157763.

18-Poudyal, H; Kumar, S A ; Iyer, A; Waanders 17- Poudyal ,H; Kumar, S A ; Iyer, A; Waanders, J; Ward, L C; Brown ,L. Responses to oleic, linoleic and α -linolenic acids in high-carbohydrate, high fat diet induced metabolic syndrome in rats. *Journal Nutritional Biochemistry* 24:1381 (2013b).

19- Gonzalez –Mañán, D; Tapia, G; Gormaz, JG; D' Espessailles ,A; Espinosa, A Masson,L et.al. Bioconversion of α -linolenic acid to n-3 LC PUFA and expression of PPAR α ,and acyl coenzyme A oxidase1 and carnitine acyl transferase 1 are incremented after feeding rats with α -linolenic acid rich oils. *Food& Function*. 3: 765 (2012).

20- Poudyal ,H; Panchal, SK; Waanders, J; Ward, L; Brown, L. Lipid redistribution by α -linolenic acid –rich chia seed inhibits stearoyl –CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet- induced obese rats. *Journal Nutritional Biochemistry*.23 153 (2012).

21- Poudyal, H; Panchal, SK; Ward.LC; Brown,L. Effects of ALA,EPA and DHA in high-carbohydrate ,high fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*.24: 1041 (2013a).

22- Lombardo, Y B; Creus, A; Oliva, M E; Chicco,A. Effects of dietary Salba (*Salvia hispánica* L) on glucose metabolism in an experimental model of dyslipidemia and insulin resistance. In *Molecular Nutrition Carbohydrates*. 1st Edition, Chapter 18: 303 (2019). Editor Vinood Patel. Academic Press.

23- Ferreira,M R; Oliva, ME; Aiassa, V; D'Alessandro, M E. *Salvia hispánica* L (chia) seed improves skeletal muscle lipotoxicity and insulin sensitivity in rats fed a sucrose-rich diet by modulating intramuscular lipid metabolism. *Journal of Functional Food*.63: 103775 (2020).

24-Marineli, R S; Moura,C S; Moraes,E A; Lenquiste,S A; Lollo, P C; Morato, P N et al. Chia (*Salvia hispánica* L) enhances HSP, PGC-1 α expressions and improves glucose tolerance in diet- induced obese rats. *Nutrition*. 31: 740 (2015).

- 25- Fonte-Faria,T; Citelli,M; Atella,G C; Raposo, H F; Zago,L; de Souza,T et al. Chia oil supplementation changes body composition and activates insulin signaling cascade in Skeletal muscle tissue of obese animals. *Nutrition*.58: 167 (2019).
- 26- Creus, A; Benmeley, A; Villafaña, N; Lombardo,Y B . Dietary Salba (*Salvia hispánica* L) improve the altered metabolic fate of glucose and reduces increased collagen deposition in the heart of insulin-resistant rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 121:30 (2017).
- 27- Creus,A; Ferreira, M R ; Oliva,M E; Lombardo,Y B . Mechanism involved in the improvement of lipotoxicity and impaired lipid metabolism by dietary alpha- linolenic acid rich *Salvia hispánica* L (Salba) seed in the heart of dyslipemic insulin resistant rats. *Journal of Clinical Medicine* .5: 1 (2016).
- 28- Rui,Y; Yang,S; Chen, L H; Qin, L ; Wan, Z; et al. Chia supplementation reduces senescence markers in epididymal adipose tissue of high-fat diet fed SAMP8 mice. *Journal of Medicinal Food*. 21: 755 (2018).
- 29- Creus,A; Chicco, A; Alvarez, S; Gimenez, M S; Lombardo, Y B . Dietary salvia *hispánica* L reduces cardiac oxidative stress of dyslipidemic insulin-resistant rats. *Applied Physiology Nutrition Metabolism*. 45: 761 (2020).
- 30- Oliva, M E; Ingaramo, P; Vega Joubert, V; Ferreira, M D R; D' Alessandro, M E. Effects of *Salvia hispánica* L (chia) seed on blood coagulation, endothelial dysfunction and liver fibrosis in an experimental model of metabolic syndrome. *Food& Function*. 12: 12407 (2021).
- 31- Segura-Campos, M R; Gonzalez. F P; Guerrero, L C; Ancona, D B. Angiotensin 1-converting enzyme inhibitory peptides of chia (*Salvia hispánica* L) produced by enzymatic hydrolysis. *International Journal of Food Science*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/158482> .1-8 (2013).
- 32- Chicco, A; D'Alessandro , M E; Hein, G J; Oliva, M E ; Lombardo, Y B . Dietary chia seed (*Salvia hispánica* L) rich in – linolenic acid improves adiposity and normalizes hypertriacylglycerolaemia and insulin resistance in dyslipidaemia rats. *British Journal of nutrition*.101: 41 (2009).
- 33- Oliva,M E; Ferreira, M R ; Chicco, A; Lombardo Y B. Dietary Salba (*Salvia hispánica* L) seed rich in α - linolenic acid improves adipose tissue dysfunction and the

altered skeletal muscle glucose and lipid metabolism in dyslipidemic insulin-resistant rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty acids*. 89: 279 (2013).

34- Ferreira, M R; Alvarez, S; Illesca, P; Gimenez, M S, Lombardo, Y B. Dietary Salba (*Salvia hispánica* L) ameliorates the adipose tissue dysfunction of dyslipidemic insulin-resistant rats through mechanisms involving oxidative stress, inflammatory cytokines and peroxisomes proliferator activated receptor γ . *European Journal of Nutrition*. 57: 83 (2018).

35-Oliva, M E; Ferreira, M R; Vega Joubert, M B; D'Álessandro, M E. *Salvia hispánica* L (chía) seed promotes body fat depletion and modulates adipocyte lipid handling in sucrose-rich diet-fed rats. *Food Research International*.2021, January; 139; 109842 doi:10.1016/j. foodres.2020.109842. Epub 2020. Oct.27 (2021).

36- Aiassa, V; Ferreira, MD R; Villafañe, N; D'Álessandro, M E. α -Linolenic acid rich-chía seed modulates visceral adipose tissue collagen deposition, lipolytic enzymes expression, insulin signaling and Glut-4 levels in a diet-induced adiposity rodent model. *Food Research International*.152,https://doi.org/10.1016/j.foodres.111164 (2022).

37- Fortino, M A; Oliva, M E; Rodriguez, S; Lombardo, Y B, Chicco, A. Could post-weaning dietary chia seed mitigate the development of dyslipidemia, liver steatosis and altered glucose homeostasis in offspring exposed to a sucrose –rich diet from utero to adulthood? *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 116: 19 (2017).

38-Chicco, A; Creu,A; Illesca, P; Hein, G J; Rodrigez, S; Fortino, A,. Effects of post suckling n-3 polyunsaturated fatty acids: prevention of dyslipidemia and liver steatosis induced in rats by a sucrose-rich diet during pre-and post- natal life. *Food& Function* 7: 445 (2016).

39- Schreyer. S; Klein, C; Pfeffer, A; Rasinska,J; Stahn, L; Knuth, K et al. Chia seeds as a potential cognitive booster in the APP3 Alzheimer's disease model. *Scientific Reports*.10: 18215 (2020).

40- Vuksan,V; Whitham, D; Sievenpiper, J L; Jenkins, A L; Rogovik, A L, Bazinet,R P et al. Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (*Salvia hispánica* L) improves major and emerging cardiovascular risk in Type 2 diabetes. *Diabetes Care*.30: 2804 (2007).

- 41- Vuksan, V; Jenkins,A L; Dias, A G ; Lee,A S; Javanovski, E, Rogovik, A L et al. Reduction in post-prandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia hispánica* L).European Journal Clinical Nutrition.64: 436 (2010).
- 42- Hoo, H; Lee, A S; Javanovski, E; Jenkins, A L; Desouza, R; Vuksan,V . Effect of whole and ground Salba seeds (*Salvia hispánica* L) on post-prandial glycemia in healthy volunteers: A randomized controlled, dose-response trial. European Journal Clinical Nutrition. 67: 786 (2013).
- 43- Vuksan,V; Jenkins,A L; Brissette, C; Choleva, L; Jovanoski, E ; Gibbs, A L et al. Salba –chia (*Salvia hispánica* L) in the treatment of overweight and obese patients with Type 2 diabetes. A double –blind randomized controlled trial. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases.27: 138 (2017).
- 44- Toscano,LT; Tavares ,R L; Oliveira,C S; Silva,A S. Chia induces clinically discrete weight loss and improves lipid profile only in altered previous values. Nutrición Hospitalaria .31:1176 (2015).
- 45- Guevara-Cruz, M; Tovar, A R; Aguilar-Salinas, C A; Medina-Vera, I; Gil-Zenteno. L; Hernandez-Viveros, I et al. A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein and oat reduces serum triglycerides and glucose tolerance in patients with metabolic syndrome. Journal of Nutrition. 142: 64 (2012).
- 46- Teah, SL, Lai,N M ; Varuchkulpitak, P, uksa,V; Ho,H; Chaiyakunapruk, N. Clinical evidence con dietary supplementation with chia seed (*Salvia hispánica* L): A systematic review and meta-analysis. Nutrition Review. 76: 219 (2018).
- 47- Toscano, L T; da Silva, CSO; de Almeida, AEM; da Cruz Santos,A; Silva A S. Chia supplementation reduces blood pressure in hypertensive subjects. Plant Foods for Human Nutrition.69: 392 (2014).
- 48-Ezmalwosa, S; Al-Ozaire,E ;Zafari, T A ; Alkandari,S.chia seed (*Salvia hispánica* L) supplementation to the diet of adults with Type 2 diabetes improved systolic blood pressure: A randomized controlled trial. Nutrition Health. 37: 181 (2021).
- 49- Nieman, DC; Cayea, E J, Austin,M D; Henson, D A; McAnulty,S R; Fuxia,J.. Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults. Nutrition Research. 29: 414 (2009).

50- Vuksan, V; Cholea, L; Jovanoski, E; Jenkins, A L; Au-Yeung, F, Dias, A G et al. Comparison of flax (*Linum usitatissimum*) and Salba chia (*Salvia hispánica* L) seeds on post- prandial glycemia and satiety in healthy individuals : a randomized, controlled crossover study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 71: 238 (2017a).

51- da Silva, CS; Monteiro, C R A; da Silva, G H F, Fagundes da Silva, G H; Sacardo Sarni, R O; Suano Souza, F et al. Assessing the metabolic impact of ground chia seed in over weight and obese prepubescent children: results of a double –blind randomized clinical trial. *Journal Medicinal Food*. 49: 224 (2020).

52- Onneken, P. *Salvia hispánica* L (chia seeds) as brain superfood. How seeds increase intelligence. *Global Journal of Health Science*. 10: 69 (2018).

Glosario *

Ácido Fólico: Vitamina esencial hidrosoluble del complejo de vitamina B, necesaria para la maduración de proteínas estructurales y hemoglobina.

Ácidos Grasos Poliinsaturados: Son ácidos grasos que poseen más de un doble enlace entre sus carbonos.

Adiponectina: Es una hormona secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo.

ACC: Enzima Acetil CoA Carboxilasa.

Área bajo la curva: El área bajo la curva estima la evolución de la glucemia en una prueba de sobrecarga oral de glucosa definida por 4 puntos de medida de la glucemia en el eje de ordenadas y el tiempo (0,60,120 y 180) minutos en el eje de las abscisas.

ATGL: Enzima Adipocito Triglicérido Lipasa.

Compuestos Bioactivos: Tipo de sustancia química que se encuentra en pequeñas cantidades en las plantas y ciertos alimentos. Estos compuestos cumplen funciones en el organismo que pueden estimular la buena salud.

CPT1: Enzima Carnitina Palmitoil Transferase 1.

CAT: Enzima Catalasa.

CVD: Enfermedad cardiovascular.

Dislipidemia o Dislipemia: Concentración elevada de lípidos en sangre (fundamentalmente colesterol y triglicéridos)..

Enzimas Antioxidantes: Las enzimas antioxidantes mantienen las especies reactivas del oxígeno en niveles aceptables, a los efectos de proteger a las células contra el daño oxidativo.

Estrés Oxidativo: El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de neutralizar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante.

Estado Redox del Glutathion: Es la relación entre el glutathion reducido(GSH) y el glutathion oxidado(GSSG). El glutathion reducido es la forma activa que trabaja dentro de la célula neutralizando los radicales libres, toxinas y otros oxidantes para mantener la célula en buen estado.

Enzimas Lipogénicas: Enzimas que intervienen en la síntesis grasa en el organismo.

Esteatosis hepática: Acumulación de grasa en el hígado.

Fibrinógeno: Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.

Fosforilación: Es la adición de un grupo fosfato a cualquier otra molécula. Es uno de los principales mecanismos de regulación de las actividades de proteínas en general y de las enzimas en particular.

Función Endotelial: El término se refiere específicamente a la conservación de una amplia variedad de funciones que desde el punto de vista fisiológico y clínico se expresa a través de la óptima dilatación del tejido vascular y la capacidad de prevenir la vasoconstricción anormal.

FFA: Ácidos grasos libres.

FA/CD36: Transportador de ácidos grasos.

FAO: Enzima Oxidasa de Ácidos Grasos.

FAS: Enzima Sintetasa de Ácidos Grasos.

G-6PDH: Enzima Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa.

Glut 4: Transportador de glucosa 4.

GPx: Enzima Glutation Peroxidasa.

Glucemia postprandial: Nivel de glucosa en sangre tras las comidas.

Hipercoagulable: Un estado hipercoagulable consiste en tener una tendencia a formar coágulos en algunas partes del cuerpo, como en las venas profundas de las piernas o en las arterias del corazón.

Hiperfibrinolítica: Es una causa frecuente de hemorragia.

HSL: Enzima Lipasa Sensible a Hormonas.

HDLc: Lipoproteína de alta densidad colesterol. Moviliza el colesterol desde los tejidos a el hígado para su eliminación (trasporte reverso del colesterol).

Lipoproteína: Complejos macromoleculares compuestos por proteínas y lípidos que transportan masivamente las grasa por todo el organismo.

Músculo Gastrocnemio: Es un músculo situado en la región posterior de la pierna y es el más superficial de la pantorrilla.

Músculo Soleo: El músculo soleo es un músculo ancho y grueso, situado en la cara posterior de la pierna, que está implicado en la marcha bípeda. Está estrechamente conectado con el músculo gastrocnemio.

MDA: Malondialdehído; biomarcador de estrés oxidativo.

NrF2: Es un factor de transcripción que en presencia de estrés oxidativo permite la codificación de enzimas antioxidantes.

Péptidos Bioactivos: Los péptidos funcionales o bioactivos se definen como secuencias de aminoácidos inactivos en el interior de la proteína precursora, que ejercen determinadas actividades biológicas tras su liberación mediante hidrólisis química o enzimática.

Peroxidación Lipídica: Peróxidos producidos en presencia de un radical libre por la oxidación de ácidos grasos insaturados en la célula en presencia de oxígeno molecular.

Proteínas de Choque Térmico: Son un conjunto de proteínas que producen las células tanto de organismos unicelulares como pluricelulares, cuando se encuentran en un medio ambiente que le provoca cualquier tipo de estrés.

PCR: Proteína C reactiva.

PD: Presión Diastólica.

PS: Presión Sistólica.

PPAR α : Receptor activador de proliferación peroxisomal α .

pAKT: Componente clave en la cascada de señalización de la insulina.

Resistencia insulínica: Es una condición en la cual los tejidos presentan una respuesta disminuida para metabolizar la glucosa circulante ante la acción de la insulina, en especial hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

Síndrome Metabólico: Conjunto de trastornos que aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardíacas, derrame cerebral y diabetes.

SREBP 1: Proteína de unión al elemento regulador del esterol 1. Proteína que regulan a varios genes involucrados en la biosíntesis de colesterol. Favorece también la síntesis de ácidos grasos y el depósito de lípidos.

SOD: Enzima Superoxido Dismutasa.

Tejido Adiposo Epididimal: En ratones es el tejido graso blanca que rodea los órganos reproductivos.

Tejido Adiposo Retroperitoneal: La grasa retroperitoneal se encuentra en el peritoneo y la fascia transversal que cubre la cara profunda de los músculos del abdomen.

Triglicéridos Plasmáticos: Son un tipo de lípidos que se encuentra en la sangre transportados principalmente por las lipoproteínas de muy baja densidad.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral $-\alpha$. Es miembro de un grupo de otras citosinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria.

VLDLtg: Lipoproteína de muy baja densidad –triglicéridos. Transporta principalmente triglicéridos a los tejidos principalmente al tejido adiposo y muscular.

VLDLc: Lipoproteína de muy baja densidad colesterol. Transporta el colesterol hacia los tejidos.

LDLc: Lipoproteína de baja densidad –colesterol. Transporta el colesterol hacia los tejidos.

VLDLc: Lipoproteína de muy baja densidad colesterol.

XO: Enzima Xantina Oxidasa.

Agradecimiento: Mi más sincero agradecimiento al Académico Dr. Rubén D Piacentini por sus generosos y valiosos comentarios en la revisión del presente trabajo.

Alimentos funcionales: Efectos de la semilla de chía en enfermedades no transmisibles relacionadas con la nutrición. Estudios a nivel experimental y clínicos.

Académicos: Yolanda Bolzón de Lombardo.

Comisión: Ambiente y Salud (Coordinador: Académico Rubén D Piacentini)

Academia de Ciencias Médicas de la Provincia de Santa Fe.

Resumen: El crecimiento epidémico de las denominadas enfermedades no transmisibles como la diabetes, obesidad, y cardiovasculares, conducen a desarrollar nuevas estrategias con el fin de investigar su prevención y tratamiento a través de cambios del estilo de vida, incluyendo el consumo de alimentos ricos en compuestos *bioactivos*. Los “alimentos funcionales” son cualquier alimento reconstituido o componente alimentario que puede ser beneficioso para la salud más que su valor nutritivo convencional.

La semilla de *Salvia hispánica* L comúnmente conocida como chía, que se consume desde la época precolombina, emerge como un importante alimento funcional ya que es rica en diferentes compuestos funcionales incluyendo: fibra dietaria insoluble, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y ω -6 (α -linolénico y linoleico), vitaminas, ácido cafeico, minerales, péptidos *bioactivos*, antioxidantes, carbohidratos y cenizas. Diferentes estudios experimentales y clínicos señalan que la semilla o el aceite de chía contiene propiedades tales como capacidad antioxidante, hipotensiva, hipoglucémica y anti-colesterolémica, anti-inflamatoria y anti- obesidad entre otras.

El objetivo de este trabajo es examinar los hallazgos más importantes y recientes del efecto de la semilla de chía dietaria sobre la prevención y/o mejoramiento de la dislipidemia, la resistencia insulínica, la alterada homeostasis de la glucosa y la adiposidad visceral en modelos animales experimentales con extensión al humano. Particularmente se analizan los mecanismos metabólicos y moleculares involucrados en dichas acciones.

Summary: The epidemic growth of so-called non- communicable diseases such as diabetes, obesity and cardiovascular diseases leads to the development of new strategies in order to investigate their prevention and treatment through lifestyle changes, including the consumption of foods rich in *bioactive* compounds. Functional foods are any

reconstituted food or food component that may be beneficial to health beyond its conventional nutritional value.

The *Salvia hispanica* seed, commonly known as chía , which has been consumed since pre- Columbian times, emerge as an important functional food since it is rich in different functional compounds including: insoluble dietary fiber, polyphenols, polyunsaturated fatty acids w-3 and w-6 (α - linolenic and linoleic) ,vitamins, caffeic acid, minerals, *bioactive* peptides, antioxidants, carbohydrates and ashes .Different experimental and clinical studies indicate that chía seed or oil contains properties such as antioxidant, hypotensive, hypoglycemic and anti-cholesterol, anti-inflammatory and anti-obesity among others.

The objective of this work is to examine the most important and recent findings on the effect of dietary chía seed on the prevention and or improvement of dyslipidemia, insulin resistance, altered glucose homeostasis and visceral adiposity in experimental animal models with extension to human. Particularly, the metabolic and molecular mechanisms involved in these actions are analyzed.

Palabras claves: Alimentos Funcionales; Semilla de *Salvia hispánica* L (Chía); Modelos Experimentales Nutricionales; Síndrome Metabólico; Diabetes; Obesidad; Estudios Clínicos.

Keywords: Functional Foods; *Salvia hispánica* Seed (Chía); Nutritional Experimental Models; Metabolic Syndrome; Diabetes; Obesity; Clinical Studies.